

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の特徴及び有用性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
2. 一般名	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名（命名法）	2	
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	
7. CAS登録番号	2	
III. 有効成分に関する項目		
1. 有効成分の規制区分	3	
2. 物理化学的性質	3	
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
4. 有効成分の確認試験法	4	
5. 有効成分の定量法	4	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	5	
2. 製剤の組成	5	
3. 製剤の各種条件下における安定性	5	
4. 混入する可能性のある夾雑物	5	
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	
6. 製剤中の有効成分の定量法	6	
7. 容器の材質	6	
8. その他	6	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	7	
2. 用法及び用量	7	
3. 臨床成績	7	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9	
2. 薬理作用	9	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	12	
2. 薬物速度論的パラメータ	13	
3. 作用発現時間	13	
4. 作用持続時間	14	
5. 吸収	14	
6. 分布	14	
7. 代謝	14	
8. 排泄	15	
9. 透析等による除去率	15	
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		
1. 警告内容とその理由	16	
2. 禁忌内容とその理由	16	
3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	16	
4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	16	
5. 慎重投与内容とその理由	17	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17	
7. 相互作用	18	
8. 副作用	19	
9. 高齢者への投与	22	
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	22	
11. 小児等への投与	22	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22	
13. 過量投与	22	
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	22	
15. その他の注意	22	
16. その他	22	
IX. 非臨床試験に関する項目		
1. 一般薬理	23	
2. 毒性	23	
X. 取扱い上の注意等に関する項目		
1. 有効期間又は使用期限	26	
2. 貯法・保存条件	26	
3. 薬剤取扱い上の注意点	26	
4. 承認条件	26	
5. 包装	26	
6. 同一成分・同効薬	26	
7. 国際誕生年月日	26	
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	26	
9. 薬価基準収載年月日	26	
10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	26	
11. 再審査結果，再評価結果公表 年月日及びその内容	26	
12. 再審査期間	26	
13. 長期投与の可否	26	
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26	
15. 保険給付上の注意	26	
XI. 文献		
1. 引用文献	27	
2. その他の参考文献	27	
XII. 参考資料		
主な外国での発売状況	28	
XIII. 備考		
その他の関連資料	28	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ケトプロフェンは1967年フランスのローヌ・プーラン研究所のMesserにより合成されたベンゾフェノン誘導体で、その構造の一部は、イブプロフェン（フェニルプロピオン酸系）等に類似しており、優れた鎮痛・解熱・抗炎症作用を有することが確認されています。

カピステン筋注は、ローヌ・プーラン社（現サノフィ社）との提携により、キッセイ薬品工業株式会社とローヌ・プーラン薬品株式会社の2社が共同で国内開発した筋注用非ステロイド性抗炎症剤です。

筋注用注射剤の開発は、当初バイアル入りの凍結乾燥品で行われ、1981年9月「カピステン注」として輸入承認を得ましたが、添付溶解液で用時溶解して用いるという煩雑さがあるため、そのまま投与できるアンプル入りの注射液に剤型を変更し、使い易さの改善を計りました。

1986年11月、「カピステン筋注」で製造承認を取得し、また、1992年6月薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得ています。

医療事故防止の観点から、含有量を追表示した販売名「カピステン筋注50mg」が2006年6月に承認されました。

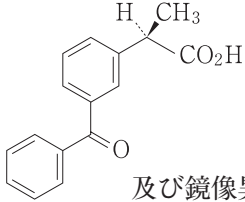
2. 製品の特徴及び有用性

1. 注射用の非ステロイド性抗炎症剤です。
2. 速やかで強力な鎮痛・解熱・抗炎症作用を示します。
3. 使い易いアンプル入りの注射液です。
4. 術後、外傷、各種癌、痛風発作、症候性神経痛による疼痛を緩和します。
5. 副作用は、総症例1,062例中、6例（0.56%）、10件に副作用が認められました。

主な副作用は、注射部位の痛み3件（0.28%）等でした（再審査終了時）。

なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死症、急性腎不全、ネフローゼ症候群があらわれることがあります。

II. 名称に関する項目

- | | |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 販売名 | (1) 和名：カピステン [®] 筋注 50mg
(2) 洋名：CAPISTEN [®] IM50mg
(3) 名称の由来：Capillary (毛細血管) stabilizer (安定剤) の合成語 (すみずみまで痛みをやわらげ安定した効果を得る) |
| 2. 一般名 | (1) 和名 (命名法)：ケトプロフェン (JAN)
(2) 洋名 (命名法)：Ketoprofen (JAN, INN) |
| 3. 構造式又は示性式 | 構造式：

及び鏡像異性体 |
| 4. 分子式及び分子量 | 分子式：C ₁₆ H ₁₄ O ₃
分子量：254.28 |
| 5. 化学名 (命名法) | 化学名：(2 <i>RS</i>)-2-(3-Benzoylphenyl)propanoic acid
(IUPAC 命名法による) |
| 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 | 治験番号：19583R.P. |
| 7. CAS 登録番号 | 22071-15-4 |

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

光によって微黄色になる。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

溶媒	Ketoprofen 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の表現
メタノール	0.8	極めて溶けやすい
エタノール (95)	2.0	溶けやすい
アセトン	6.4	溶けやすい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 94 ~ 97°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 約 3.90 (30°C)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1. 本品は dl 体であり, 旋光性はない。(日局より)

<参考> 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -0.5^\circ \sim +0.5^\circ$ (ラセミ体)

2. 紫外吸収スペクトル

極大・極小吸収波長及び分子吸光係数 (ϵ)

項目	メタノール溶液 (1 → 200000)	メタノール・水混合 (3:1) の溶液 (1 → 200000)
極大吸収波長	255nm (ϵ : 16800)	258nm (ϵ : 16800)
極小吸収波長	232nm (ϵ : 7000)	234nm (ϵ : 6800)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	45℃	6か月	褐色びん(密栓)	変化なし
	30℃ RH90%	6か月	褐色シャーレ(開放)	変化なし
	直射日光下	6か月	褐色びん(密栓)	変化なし
17日		無色びん(密栓)	含量低下	
長期保存試験	室温	30か月	褐色びん(密栓)	変化なし

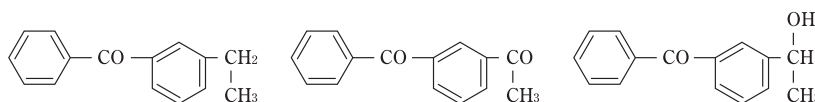
(2) 強制分解による生成物

直射日光下(無色アンプル)保存にて生成した分解物は次の3種である。

3-エチルベンゾフェノン

3-アセチルベンゾフェノン

3-(1-ヒドロキシ)エチルベンゾフェノン



4. 有効成分の確認試験法

日局「ケトプロフェン確認試験法」より

1. 紫外可視吸光度測定法
2. 赤外吸収スペクトル測定法

5. 有効成分の定量法

日局「ケトプロフェン定量法」より
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

剤形：アンプル剤（淡褐色透明のガラス製アンプル）

規格：1 アンプル（2.5mL）中に日局ケトプロフェン 50mg を含有

性状：淡褐色透明のガラス製アンプルに入った無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH：5.5～7.5

浸透圧比：0.6～0.8（0.9%生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 アンプル（2.5mL）中に日局ケトプロフェン 50mg 含有

(2) 添加物

L-アルギニン 36mg

ベンジルアルコール 25mg

pH調整剤

3. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 温度・湿度に対する安定性

本品（未包装，淡褐色透明ガラスアンプル入り）を 60℃で1か月及び 40℃ RH75%で6か月放置したところ変化はみられなかった。

(2) 光に対する安定性

本品（未包装，淡褐色透明ガラスアンプル入り）を室内散乱光下（照度約 2000Lux）に4週間放置したところ，6時間までは変化がみられなかったが，12時間後にケトプロフェンの光分解物である3-エチルベンゾフェノンがわずかに検出された。1週間後には，外観において白濁沈殿がみられ，さきの光分解物の他に3-アセチルベンゾフェノン，3-(1-ヒドロキシ)エチルベンゾフェノンがわずかに検出された。4週間後には外観において，白濁沈殿に加え黄色の油状物質がみられ，含量が低下した。一方，最終包装形態（紙器入り，淡褐色ガラスアンプル入り）で室温に36か月間放置しても変化はみられなかった。

以上より，本品は光に対して不安定であるが遮光すれば分解が防止されることがわかった。よって紙器より本品を取り出した後は，すみやかに使用することが望ましい。

4. 混入する可能性のある夾雑物

2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオニトリル

3-ベンゾイルフェニル酢酸

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

6. 製剤中の有効成分の定量
法

液体クロマトグラフィー

7. 容器の材質

淡褐色透明のガラス

8. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 下記の疾患ならびに状態における鎮痛・消炎
術後、外傷、各種癌、痛風発作、症候性神経痛
2. 緊急に解熱を必要とする場合

2. 用法及び用量

1. 鎮痛・消炎の目的に用いる場合：通常、成人にはケトプロフェンとして1回50mgを殿部筋肉内に注射し、その後必要に応じて1日1～2回反復注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 解熱の目的に用いる場合：通常、成人にはケトプロフェンとして1回50mgを1日1～2回殿部筋肉内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{1～6)}

本剤の臨床試験は全国6施設で実施され、総症例数は102例であった。本剤の承認された用法・用量で投与された各適応疾患95例に対する効果は次の通りであった。

疾患名 \ 改善率	中等度改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)
外傷・術後疼痛	26/38 (68.4)	36/38 (94.7)
癌性疼痛	9/11 (81.8)	11/11 (100)
痛風発作	6/14 (42.9)	14/14 (100)
症候性神経痛	12/20 (60.0)	18/20 (90.0)
発熱性疾患	9/12 (75.0)	12/12 (100)
計	62/95 (65.3)	91/95 (95.8)

岸田喜彦ほか：診療と新薬, 22(10), 2447-2452, 1985.

名倉直秀ほか：薬理と治療, 13(10), 6067-6076, 1985.

西 一郎：診療と新薬, 22(10), 2433-2439, 1985.

御巫清允ほか：薬理と治療, 13(10), 6057-6066, 1985.

藤谷正紀ほか：薬理と治療, 13(10), 6043-6056, 1985.

百瀬岳夫：診療と新薬, 22(10), 2441-2445, 1985.

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験（二重盲検）

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェニルプロピオン酸系：イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、チアプロフェン酸、ロキソプロフェンナトリウム水和物等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{7~11)}

炎症、疼痛部位への直接作用

本剤は薬理作用として抗炎症・鎮痛・解熱作用を有するが、それは以下の作用が密接に関連しているものと考えられる。

- a) ブラジキニン遊離抑制作用 (ラット)
- b) プロスタグランジン合成抑制作用 (*in vitro*)
- c) タンパク熱変性抑制作用 (*in vitro*)
- d) 血管透過性亢進抑制作用 (ウサギ)
- e) 白血球遊走阻止作用 (*in vitro*)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮痛作用¹²⁾

マウスを用いた、フェニルキノンストレッチング法ではペンタゾシンの約5倍、スルピリンの約80倍、酢酸ストレッチング法ではペンタゾシンの約1/2、スルピリンの約5倍の効力であった。改変 Haffner 法ではペンタゾシンとほぼ同等、スルピリンの約5倍の効力を示した。

ラットを用いた Randall & Selitto 法におけるケトプロフェンの効力はスルピリンの25～50倍であった。ケトプロフェンでは正常足での閾値上昇作用は弱かったが、ペンタゾシンでは正常足、炎症足ともに著明な閾値上昇を示したことからケトプロフェンの鎮痛作用は、ペンタゾシンと異なり中枢神経系の抑制を介する作用ではないと考えられる。

2) 解熱作用¹²⁾

筋肉内投与によるケトプロフェンはラットの正常体温には影響を及ぼさなかった。

パン酵母発熱ラットに対するケトプロフェンの筋肉内投与は用量依存性の解熱作用を示し、アミノピリンの約1/2の効力であったが、約10倍量のスルピリンと同程度の強さを示した。

3) 抗炎症作用¹²⁾

Whittle 法によるマウスの血管透過性亢進に対して、10mg/kg で有意な抑制作用を示し、スルピリンのほぼ 10 倍の効力であった。

ラットのカラゲニン足蹠浮腫に対してはスルピリンの約 14 倍強かった。またカラゲニン足蹠浮腫に対し、副腎摘出動物を用いても正常動物と同様な抑制作用が認められることから、ケトプロフェンの抗炎症作用には副腎の関与はないものと考えられる。

ラットの紫外線紅斑に対してもケトプロフェンは 2.5mg/kg から顕著な抑制作用を示し、ED₅₀ は 8mg/kg であった。

ケトプロフェンは持続性炎症であるラットのマスタード足蹠浮腫、Cotton pellet 法によるラットの肉芽腫及びラットのアジュバント関節炎に対し、1.25 ~ 10mg/kg で明らかな抑制作用を示した。一方スルピリンの効力はケトプロフェンに比し軽微であった。

4) ブラジキニン遊離抑制作用⁸⁾

ラットの足趾皮下灌流法を用いて温熱刺激及び pinching 刺激によるブラジキニンの遊離に対するケトプロフェンの影響について検討した。

ケトプロフェンの 0.3 ~ 20mg/kg 筋肉内投与は温熱刺激及び pinching 刺激によるブラジキニンの遊離に対して用量依存性の抑制作用を示した。

ペンタゾシンの 5 ~ 20mg/kg 筋肉内投与は温熱刺激及び pinching 刺激のいずれにおいてもブラジキニン遊離に対する抑制作用は認められなかった。

なお、ケトプロフェン 1 ~ 10mg/kg の経口投与及びインドメタシン 1 ~ 10mg/kg の経口投与によっても、温熱刺激によるブラジキニンの遊離は用量依存的に抑制され、その効力はほぼ同等であった。

5) プロスタグランジン合成抑制作用⁹⁾

摘出モルモット肺標本をアラキドン酸で灌流し、プロスタグランジン合成に対する影響について検討した。

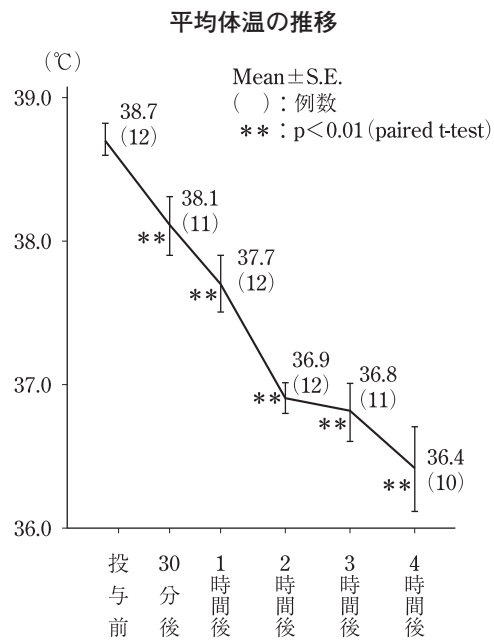
プロスタグランジン合成抑制作用の EC₅₀ はケトプロフェンでは 2ng/mL であったのに対し、インドメタシンでは 16ng/mL、ナプロキセンでは 35ng/mL であった。

6) 臨床薬理
解熱作用⁶⁾

各種の感染症等による発熱患者 12 例に対しカピステン筋注 50mg を 1 回殿筋内に注射し体温に対する影響について経時的に検討した。

その結果平均体温は図に示すように、投与前 38.7℃に対し、30 分後で 38.1℃、1 時間後で 37.7℃、2 時間後で 36.9℃、3 時間後で 36.8℃と体温下降が認められ 4 時間後では 36.4℃と平常体温となった。

これらの値は投与前値に比べていずれも統計学的に有意 ($p < 0.01$) であった。

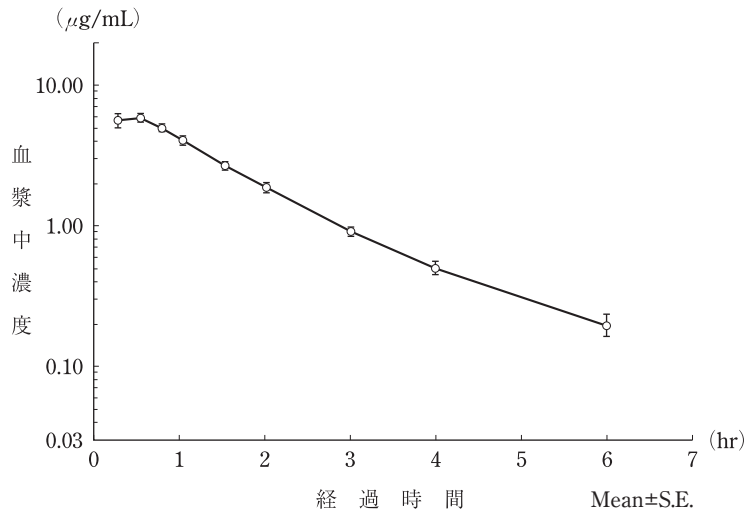


VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

健康成人男子 16 名にケトプロフェン 50mg を殿部筋肉内に 1 回投与し、未変化体の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。

ヒト血漿中ケトプロフェン濃度の推移



(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

投与後ほぼ 30 分 (単回筋肉内投与時)

(3) 通常用量での血中濃度

6.71 ± 0.40 µg/mL (Cmax) (単回筋肉内投与時)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ¹³⁾

投与方法：健康成人男子 16 名にケトプロフェン 50mg 単回筋肉内投与

血漿中濃度時間曲線下面積 ($[AUC]_0^\infty$) : $10.48 \pm 0.58 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>凍結乾燥注射剤¹⁴⁾

投与方法：健康成人男子 5 名にケトプロフェン 50mg 単回筋肉内投与

消失速度定数 (K_e) : $1.180 \pm 0.029 \text{hr}^{-1}$

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考>凍結乾燥注射剤¹⁴⁾

投与方法：健康成人男子 5 名にケトプロフェン 50mg 単回筋肉内投与

クリアランス (Cl) : $76.3 \pm 3.4 \text{ (mL/min)}$

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考>凍結乾燥注射剤¹⁴⁾

投与方法：健康成人男子 5 名にケトプロフェン 50mg 単回筋肉内投与

分布容積 (V_d) : $3.9 \pm 0.2 \text{L}$

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>凍結乾燥注射剤¹⁴⁾

平衡透析法によるケトプロフェンの血漿蛋白結合率

被験者 5 名

投与後 30 分

69.0 ~ 84.3% (平均 75.6%)

3. 作用発現時間^{1,3,6)}

疾患名	症例数	作用発現時間
術後疼痛	20 例 (うち有効 18 例)	投与後 60 分 (18 例平均) (8 例 40%は 30 分後に発現)
癌性疼痛	11 例	投与後 34.1 分 (11 例平均)
発熱性疾患	12 例	投与後 1 時間 15 分 (12 例平均)

4. 作用持続時間^{1,3)}

疾患名	症例数	作用持続時間
術後疼痛	20 例 (うち有効 18 例)	3 時間以内 5 例 (25%) 3 ~ 6 時間 5 例 (25%) 6 時間を越えるもの 8 例 (40%)
癌性疼痛	11 例	5 時間 10 分 (11 例平均)

5. 吸収

吸収部位：投与部位の筋肉

吸収経路：注射部位から結合織内を拡散し、毛細血管壁を透過して血液中に移行する。

6. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

7. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：該当資料なし

代謝経路¹⁵⁾：グルクロン酸抱合 (肝)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

8. 排泄

(1) 排泄部位

該当資料なし

(2) 排泄率

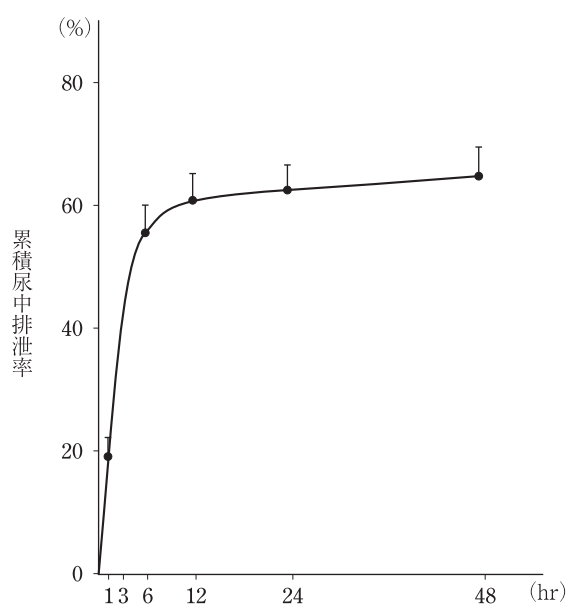
該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>凍結乾燥注射剤¹⁵⁾

健康成人男子にケトプロフェン 100mg を 1 回筋肉内投与した場合の未変化体及び抱合体の尿中への排泄は 12 時間までに約 61.4% が排泄され、以後 48 時間までにごく少量が排泄された。



9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 消化性潰瘍のある患者 [プロスタグランジン生合成抑制作用により、消化性潰瘍を悪化させることがある。]
- (2) 重篤な血液の異常のある患者 [血液の異常を悪化させるおそれがある。]
- (3) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (4) 重篤な腎障害のある患者 [プロスタグランジン生合成抑制作用による腎血流量の低下等により、腎障害を悪化させるおそれがある。]
- (5) 重篤な心機能不全のある患者 [腎のプロスタグランジン生合成抑制作用により浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため症状を悪化させることがある。]
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [アスピリン喘息発作を誘発することがある。]
- (8) シプロフロキサシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (9) 妊娠後期の女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させることがある。〕
- (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (3) 出血傾向のある患者〔血小板機能低下が起こることがあるので、出血傾向を助長することがある。〕
- (4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (6) 心機能異常のある患者〔心機能を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 過敏症の既往歴のある患者
- (8) 気管支喘息のある患者〔アスピリン喘息を誘発することがある。〕
- (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (10) 潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (11) クロウン病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 過敏症状を予測するため十分な問診を行うこと。
- (2) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (3) 症候性神経痛等の慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (4) 術後、外傷及び解熱時に本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し投与すること。
 - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3) 感染による発熱に対する抗菌剤の投与等、原因療法があればこれを行うこと。
- (5) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (6) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対し用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (7) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (8) 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。（「高齢者への投与」及び「小児等への投与」の項参照）

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シプロフロキサシン シプロキサシ	痙攣を起こすことがある。	シプロフロキサシンの GABA 受容体結合阻害作用が併用により増強され、中枢神経系の興奮性を増大すると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニューキノロン系抗菌剤 (シプロフロキサシンは併用禁忌) エノキサシン水和物等	痙攣を起こすおそれがある。	ニューキノロン系抗菌剤の GABA 受容体結合阻害作用が併用により増強され、中枢神経系の興奮性を増大すると考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの作用が増強されることがあるので、必要があれば減量すること。	プロスタグランジン生合成阻害作用により腎血流が減少し、メトトレキサートの腎排泄を減少させ、メトトレキサートの血中濃度を上昇させると考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、必要があれば減量すること。	プロスタグランジン生合成阻害作用によりリチウムの腎排泄を減少させ、リチウムの血中濃度を上昇させると考えられる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用を増強することがあるため、必要があれば減量すること。	プロスタグランジン生合成阻害作用により血小板凝集が抑制されるため、また、ワルファリンの蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロピドグレル	出血傾向を助長するおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミン、パロキセチン等	消化管出血のおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられる。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等	利尿・降圧作用を減弱させるおそれがある。	プロスタグランジン生合成阻害作用により、水、Na の体内貯留が生じ、利尿剤の水、Na 排泄作用に拮抗するためと考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン	本剤との併用により、降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症が発現するおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害によるためと考えられている。
ACE 阻害剤、A-II 受容体拮抗剤	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 1,062 例中, 6 例 (0.56%), 10 件に副作用が認められた。主な副作用は, 注射部位の痛み 3 件 (0.28%) 等であった (再審査終了時)。

1) 重大な副作用

- 1) ショック, アナフィラキシー (0.1%未満): ショック, アナフィラキシー (蕁麻疹, 呼吸困難等) があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死症 (0.1%未満): 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 3) 急性腎不全, ネフローゼ症候群 (頻度不明): 急性腎不全, ネフローゼ症候群があらわれることがあるので, 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止すること。

2) その他の副作用

	0.1 ~ 1% 未満	0.1% 未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹, そう痒感等	
消化器		消化性潰瘍 ^{注1)} , 胃腸出血 ^{注1)} , 悪心・嘔吐, 胸やけ等	
肝臓		AST (GOT), ALT (GPT) の上昇等	
血液 ^{注2)}		貧血, 顆粒球減少, 白血球減少, 血小板減少等	血小板機能低下 (出血時間の延長) 等
精神神経系		めまい, 眠気	
その他	注射部位の痛み	硬結等	浮腫

注1) 発現した場合には, 投与を中止すること。

注2) 血液検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度

総症例 1,062 例中, 6 例 (0.56%), 10 件に副作用が認められた。
 主な副作用は, 注射部位の痛み 3 件 (0.28%) 等であった。
 (ケトプロフェン筋注再審査資料より)

	承認時 の調査	使用成績の 調査の累計 (昭和63年7月15日~ 平成2年12月31日)	合計
調査施設数①	6	183	189
調査症例数②	102	960	1062
副作用発現症例数③	1	5	6
副作用発現件数④	1	9	10
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	0.98	0.52	0.56
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
消化管障害	—	1 (0.10)	1 (0.09)
嘔気	—	1 (0.10)	1 (0.09)
中枢・末梢神経系障害	—	1 (0.10)	1 (0.09)
眼前暗黒感	—	1 (0.10)	1 (0.09)
めまい	—	1 (0.10)	1 (0.09)
冷感	—	1 (0.10)	1 (0.09)
心・血管障害(一般)	—	1 (0.10)	1 (0.09)
血圧低下	—	1 (0.10)	1 (0.09)
適用部位障害	1 (0.98)	2 (0.20)	3 (0.28)
注射部疼痛	1 (0.98)	2 (0.20)	3 (0.28)
一般的全身障害	—	1 (0.10)	1 (0.09)
気分不良	—	1 (0.10)	1 (0.09)
胸痛	—	1 (0.10)	1 (0.09)

2) 臨床検査値異常

赤血球, ヘモグロビン値, 血小板, 白血球数, AST (GOT), ALT (GPT), AL-P, BUN について調査したが, 異常な変動はみられなかった。(再審査資料より)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

要因	症例数		副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例数(%)
使用理由	術後	55	0	0	0
	外傷	24	0	0	0
	各種癌	13	0	0	0
	痛風発作	11	0	0	0
	症候性神経痛	181	1	1	0.55
	発熱性疾患	34	1	5	2.94
	その他	79	0	0	0
合併症	有	120	1	5	0.83
	無	274	1	1	0.36
	不明	3	0	0	0
患者年齢	0-9	0	0	0	0
	10-19	6	0	0	0
	20-29	20	0	0	0
	30-39	32	1	5	3.13
	40-49	33	0	0	0
	50-59	60	0	0	0
	60-69	93	1	1	1.08
	70-	150	0	0	0
	未記載	3	0	0	0
総症例数	397	2	6	0.5	

(再審査資料より)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

過敏症状を予測するため十分な問診を行うこと。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者には投与しないこと。

喘息などアレルギー歴のある患者では、通常よりも過敏症状を起こす危険性が大きいので、十分な問診によりアレルギーの既往、アレルギーの素因の有無等を事前に把握しておき、アレルギー反応の可能性を避ける。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど、慎重に投与すること。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（妊娠後期以外）又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 妊娠後期の女性には投与しないこと。[外国で妊娠後期の女性に投与したところ、胎児循環持続症（PFC）、胎児腎不全が起きたとの報告がある。]
- (3) ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症が起きたとの報告があるので、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。
- (4) 動物実験（ラット）で周産期投与による分娩遅延、妊娠末期投与による胎児の動脈管収縮が報告されている。
- (5) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していないが、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- (1) **投与経路**：筋注にのみ使用すること。
- (2) **調製時**：
 - 1) アンフルカット時にエタノール綿等で清拭し、カットすること。
 - 2) 他剤との混合注射を避けることが望ましい。
- (3) **筋肉内投与時**：
 - 1) 神経走行部位を避けるように注意して注射すること。
 - 2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位をかえて行うこと。
 - 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合には直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (4) **保存時**：本剤は光により白濁するので、開封後、アンフルは内箱（遮光ケース）に入れた状態で保存すること。なお、白濁が認められた場合は使用しないこと。

15. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 ^{16~18)}

中枢神経系に対して、ケトプロフェンの大量投与により自発運動の抑制が認められ（マウス，ラット），またバルビツレートによる正向反射消失時間を軽度延長した（マウス）。

末梢神経系に及ぼす影響については，ラットの神経筋伝達に対して高濃度で抑制作用が認められた。

呼吸・循環器系に対しては，大量投与にて，血圧（ネコ）及び血流（ウサギ）を低下ないし減少させた。

消化器系に対しては，ラットにおける筋肉内投与時の胃粘膜障害作用は経口投与時の約 1/3 であった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験 ^{19,20)}

(LD₅₀, mg/kg)

投与経路	動物 性	マウス		ラット	
		♂	♀	♂	♀
筋肉内		665	584	120	71

2 週間観察，プロビット法

鎮静，間代性痙攣，消化管潰瘍などの症状が認められた。死因は呼吸麻痺及び消化性潰瘍に伴う腹膜炎などが推察された。

<参考>ケトプロフェン

(LD₅₀, mg/kg)

投与経路	動物 性	マウス		ラット	
		♂	♀	♂	♀
経口		780	735	285	215
皮下		820	870	340	355
腹腔内		520	520	87	66

10 日間観察，Litchfield-Wilcoxon 法

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{20, 21)}

ラットにケトプロフェン 1～15mg/kg を 1 か月間皮下に、イヌに 1～9mg/kg を 1 か月間筋肉内に投与した。

ラットでは 15mg/kg 投与群で雌雄各 1 例が死亡した。

一般状態ではすべての投与群の生存例で異常な症状はなく、体重増加の抑制及び摂餌量の減少は 15mg/kg 投与群では明らかであった。

血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査では 10mg/kg 投与群の雌でヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少がみられ、さらに 15mg/kg 投与群では赤血球数の減少、GPT の低下、血清中ナトリウム・カリウムの増加が認められた以外は特に異常所見はみられなかった。

剖検、臓器重量及び病理組織学的検査では死亡例及び 15mg/kg 投与群の数例で脾臓肥大、腸管癒着、腸間膜リンパ節肥大が観察された。

一方、イヌでは 9mg/kg 投与群まで死亡例はなく、諸検査で若干の所見が得られたが、いずれも薬物投与に起因するものは認められなかった。

以上のことから亜急性毒性における最大無作用量はラット皮下投与で 5mg/kg、イヌの筋肉内投与で 9mg/kg と推定された。

2) 慢性毒性²⁰⁾

ラットにケトプロフェン 1.5, 3, 6, 9mg/kg (1 群雌雄各 20 匹) を 180 日間皮下に投与して観察し、投与終了後 30 日間休薬による回復試験も行った。

その結果、6mg/kg 投与群で雌雄各 1 例、9mg/kg 投与群で雌雄各 2 例が全身衰弱により死亡した。しかし、死亡例の剖検では、環境因子からくる肺の炎症性変化の他は特に異常所見は観察されなかった。

また、高用量群では亜急性毒性試験で観察されたと同様、脾臓の病理変化、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の軽度減少などが認められた。

回復試験の結果、これらの変化は可逆性のものであり、30 日間休薬するとほとんど回復していた。

以上のことから慢性毒性試験における最大無作用量はラット皮下投与で 3mg/kg と推定した。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 [ラット]²²⁾

ラットを用い 1, 3 及び 6mg/kg を筋肉内投与して検討した。その結果、雌雄の生殖能力に異常はなかったが、ケトプロフェン投与群で胎仔死亡数が多かった。胎仔発育、外表及び骨格検査では異常は認められなかった。

2) 器官形成期投与試験 [マウス, ラット, ウサギ] ^{23~25)}

マウスに10及び100mg/kgを皮下投与, ラットに1, 3, 5, 6及び9mg/kgを筋肉内あるいは皮下投与, またサルに10及び30mg/kgを筋肉内投与して検討した。その結果, マウス及びラットの皮下投与では, 母体の生殖機能は正常であり, ケトプロフェン投与によると思われる胎仔の発育異常, 外表及び骨格異常などは認められなかった。生後観察においても母体の哺育行動は正常であり, 育成仔の発育にも影響は認められなかった。

ラットの筋肉内投与では, 6mg/kg投与群で23例中1例, 9mg/kg投与群では21例中12例の母体死亡が認められたが, 生存した母体の生殖機能は正常で, 胎仔に関する所見でも本薬物の影響は認められなかった。

また, 生後観察においてもケトプロフェン投与による影響は認められなかった。

サルの筋肉内投与では, 10mg/kg投与群で母体に変化はなかったが, 30mg/kg投与群では1例に食欲減退, 他の1例で流産が認められた。

しかし, 胎仔の発育状態は良好で, 外表異常及び骨格異常ともに認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験 [ラット] ²⁶⁾

ラットを用い1, 3及び6mg/kgを筋肉内投与して検討した。その結果, ケトプロフェン投与群では投与期間中の母体死亡数が多く, 腹腔内臓器の癒着に起因したと思われる分娩遅延, 難産がみられ, それに伴い哺育状態が悪化し, 出生時ならびに哺育期の死亡仔数が増加した。しかし, 生存母体における哺育行動及び仔の発育は正常で, さらに次世代に及ぼす影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性 ²⁷⁾

モルモットを用いて各種抗原性試験を行った結果, ケトプロフェンの抗原性は認められなかった。

2) 局所障害性 ^{28, 29)}

ウサギの大腿部外側広筋内に本剤を1mL注射したときの組織障害性は, 投与2日後及び投与7日後のいずれにおいても対照としたペンタゾシン1mLとほぼ同等の組織障害性であった。

本剤の溶血性は1.5%ペンタゾシン注射液と比較し弱かった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（外装容器に表示）
2. 貯法・保存条件	遮光，室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	劇薬，処方箋医薬品 ^注 である。 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	10 アンプル 50 アンプル
6. 同一成分・同効薬	非ステロイド性消炎鎮痛剤
7. 国際誕生年月日	該当しない
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	カピステン筋注 50mg：2006年6月27日，21800AMX10447000 カピステン筋注（旧製品名）：1986年11月29日，61AMY-0467
9. 薬価基準収載年月日	カピステン筋注 50mg：2006年12月8日 カピステン筋注（旧製品名）：1988年7月15日
10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日：1992年6月3日 再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。
12. 再審査期間	6年間
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	1149402A1056
15. 保険給付上の注意	該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 岸田喜彦ほか：診療と新薬, 22 (10), 2447-2452, 1985. ID : 00093
- 2) 名倉直秀ほか：薬理と治療, 13 (10), 6067-6076, 1985. ID : 00094
- 3) 西 一郎：診療と新薬, 22 (10), 2433-2439, 1985. ID : 00095
- 4) 御巫清允ほか：薬理と治療, 13 (10), 6057-6066, 1985. ID : 00096
- 5) 藤谷正紀ほか：薬理と治療, 13 (10), 6043-6056, 1985. ID : 00097
- 6) 百瀬岳夫：診療と新薬, 22 (10), 2441-2445, 1985. ID : 00098
- 7) 藤村 一ほか：日本薬理学雑誌, 70 (4), 543-569, 1974. ID : 00047
- 8) 猪木令三ほか：薬理と治療, 6 (2), 371-378, 1978. ID : 00088
- 9) Guyonnet, J. C. et al. : Rheumatol Rehabil, Suppl, 11-14, 1976. ID : 00138
- 10) 鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌, 73 (5), 633-650, 1977. ID : 00089
- 11) 向出 惇ほか：日本薬理学雑誌, 71 (6), 553-558, 1975. ID : 00048
- 12) 藤村 一ほか：薬理と治療, 6 (2), 349-369, 1978. ID : 00124
- 13) 羽入田陽一郎：社内資料. ID : 26205
- 14) 永田 格ほか：社内資料. ID : 21244
- 15) 佐々木富男ほか：リウマチ, 21 (4), 277-289, 1981. ID : 32788
- 16) 藤村 一ほか：日本薬理学雑誌, 70 (6), 801-818, 1974. ID : 00053
- 17) Julou, L. et al. : J Pharmacol, 2 (3), 259-286, 1971. ID : 00049
- 18) 堀 博昭ほか：応用薬理, 17 (2), 257-259, 1979. ID : 19452
- 19) 市川浩一ほか：社内資料.
- 20) 藤村 一ほか：応用薬理, 13 (5), 709-728, 1977. ID : 00128
- 21) 伊藤隆太ほか：東邦医学会雑誌, 25 (2), 353-356, 1978. ID : 00418
- 22) 江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報, 3 (2), 97-102, 1977. ID : 00129
- 23) 江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報, 1 (2), 101-109, 1975. ID : 00130
- 24) 江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報, 3 (2), 103-110, 1977. ID : 00131
- 25) 谷岡功邦ほか：実中研・前臨床研究報, 3 (2), 87-96, 1977. ID : 00132
- 26) 江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報, 3 (2), 111-115, 1977. ID : 00133
- 27) 仮家公夫ほか：応用薬理, 20 (3), 401-414, 1980. ID : 00140
- 28) 杉本哲朗：社内資料.
- 29) 新妻敏男：社内資料.

ID : 文献参照番号

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

Orudis (ドイツ 1983年承認)
Orudis (イタリア 1984年承認)
Orudis (イギリス 1988年承認)

XIII. 備考

その他の関連資料

